Aus der Hautklinik der Universität Bonn.
Direktor: Prof. Dr. E. Hoffmann.

Versuche über Dublosan als Prophylaktikum bei Gonorrhoe.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung
der
Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich Wilhelms-Universität Bonn

Vorgelegt von
H. A. ESFANDIARI
aus Téhéran (Persien)

Bonn 1930
Buchdruckerei PAUL KUBENS, Dorotheenstraße 20.

Die Zunahme der Verbreitung der Geschlechtskrankheiten seit dem Weltkriege war eine so enorme, auch ist die Schädigung, die durch diese Seuche in alle Volkskreise hineingetragen wird, eine so bedeutende, daß die Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten ein dringendes volkshygienisches Problem geworden ist, an dem auch die Gesetzgebung nicht mehr vorbeigehen konnte.

Die Verordnung zur Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten vom Dezember 1918 war eine Notgesetzgebung und deshalb auch noch unvollkommen. Man glaubte mit der Statuierung von Strafandrohungen das Problem meistern zu können. Daß der Strafrichter auf diesem Gebiet versagt hat, hat man inzwischen eingesehen.

Bei dem Versuch, die Menschen durch Strafen zu bessern, wird man wohl meist nicht das Erhoffte erreichen; man muß sich daher auch mit Unvollkommenem begnügen. Jedoch sind die Wirtschafts- und Erwerbsverhältnisse seit Beendigung des Krieges so unsicher und so schwankend, daß viele Männer, insofern sie überhaupt heiraten, erst nach dem 30. und 35. Lebensjahre an eine Ehe denken können. Man kann wohl sagen, daß der außereheliche Geschlechtsverkehr durch diesen Umstand einen noch größeren Umfang angenommen hat, als vor dem Kriege, und daß darin sicherlich ein Grund liegt, der damals zur Vermehrung der Geschlechtskrankheiten beigetragen hat.

Wirtschaftliche Verhältnisse sind von einem Staat aber schwerlich von heute auf morgen zu bessern, gesundheitliche schon eher. So blieb das Bestreben, die Geschlechtskrankheiten besser zu bekämpfen und zugleich die unwürdige und unmögliche Stellung der Prostituierten zu modernisieren, bestehen und nach unendlich langen Vorberatungen und Arbeiten einer Sachverständigenkommission trat am 1. Okt. 1927 das neue Gesetz zur Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten in Deutschland in Kraft. Darin sind die zum erstenmal in das Volks- und Einzelleben tief einschneidenden Fragen, inwieweit und in welchen Formen der Staat seine Macht- und Zwangsmittel in den Dienst der Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten zu stellen hat, auf weitere Sicht geregelt. Den Hauptwert legt das Gesetz jedoch auf die Prophylaxe; Aufklärung, Belehrung und Hilfe zur rechten Zeit, während nur gegen den Säumigen und unbelehrbar Widerspenstigen Zwang ausgeübt wird und erst als ultima ratio Strafen in Kraft treten.

Wenn nun auch tatsächlich seit Bestehen dieses Gesetzes von Oktober 1927 statistisch ein Rückgang der geschlechtlichen Infektionen zu verzeichnen ist, so handelt es sich hier hauptsächlich um syphilitische Erkrankungen, wohingegen bei der Gonorrhoe nur eine geringe Abnahme festzustellen ist (etwa 15%), die aber auch durch eine vorübergehende Schwankung der Infektionskurve bedingt sein kann. Die Erkrankung an Ulcus molle haben sogar stellenweise zugenommen, was als Zeichen einer weniger intensiven Ueberwachung der Prostitution zu gelten pflegt. Auch muß man in der

Bekämpfung der Gonorrhoe noch Skeptiker sein, so lange uns nicht die Forschung neue und sichere Wege speziell in der Bekämpfung der weiblichen Gonorrhoe zeigt. Da uns ein wirklich zuverlässiges Heilmittel gegen die Gonorrhoe noch fehlt, so ist vor allem - und das muß immer wieder betont werden — die Durchführung einer wirksamen Prophylaxe wichtig, die speziell beim Manne möglich erscheint. Ihm ist als geflügeltes Wort, gleichsam als Mahnruf vor der Gefahr, der Satz einzuprägen: »Schütze dich selbst!«

Es muß deshalb bei den Männern mit der Prophylaxe begonnen werden, weil die Erfahrungen immer wieder gezeigt haben, daß abgesehen davon, daß Belehrungen bezüglich der Anwendung eines Prophylaktikums bei der Frau auf weniger fruchtbarem Boden fallen, eine solche bei ihr weit schwieriger durchzuführen ist. Würde man hingegen daß Mittel mit einem anticonzeptionellen paaren, so würde man sicherlich bei ihnen mehr Verständnis finden. Diese Empfehlung kann nach Ansicht vieler Aerzte unbedenklich geschehen; handelt es sich doch meist um solche Frauen, die heute schon eine Befruchtung zu verhindern suchen und gleichzeitig vor geschlechtlichen Infektionen zu schützen sind. v. Notthafft schreibt hierüber in der Dermatologischen Wochenschrift 1926: »Zur Anwendung eines Prophylaktikums gegen Gonorrhoe und Lues bringt man die Weiber nicht, zur Anwendung eines Prophylaktikums gegen Nachkommenschaft leider nur zu leicht.« Hier können keine Zwangsverordnungen helfen, sondern nur Aufklärung sowie geeignete Schutzmittel.

An den Kranken, die schon einmal an ihrem eignen Leib schlimme Erfahrungen gemacht haben, hat der

Arzt ganz von selbst aufmerksame und willige Hörer. Wenn von den Patienten die Frage gestellt wird: »Wie kann ich mich vor einer nochmaligen Infektion schützen?« so kann die Antwort nur lauten: er soll der Gefahr einer neuen Infektion durch Enthaltsamkeit, die nicht gesundheitsschädlich ist, aus dem Wege gehen. Wenn ihm das aber nicht möglich erscheint, soll er ein sicheres Schutzmittel anwenden. Auf diese Weise erübrigt sich auch der Streit, ob es »moralisch zulässig« sei, Schutzmittel zu empfehlen. Karl Alexander sagt: »Eine Generation läßt sich nicht in einem Tage oder in einem Jahre so umbilden, daß sie in ihrer Gesamtheit das Princip der Keuschheit bis zur Ehe wahrt, während die schnell bekannt werdende Anwendung von Schutzmitteln bald viele Tausende vor den Folgen des außerehelichen Verkehrs bewahren kann.«

Ohne auf die Jahrhunderte alte Geschichte der Schutzmittel genauer einzugehen, will ich zum besseren Verständnis einige wesentliche Punkte aus ihr an dieser Stelle hervorheben. Der berühmte venezianische Arzt Nicolaus Massa empfahl in seinem Buch: »De morbo gallico« (1532) post coitum Waschungen mit weißem Wein oder Essig als Vorbeugungsmittel gegen Lues. Den Gebrauch von Zitronensaft gab Fracaster an. 1555 empfahl Gabriel Falloppio den Gebrauch von Mundwasser, welches ein Quecksilber und Guajac bereitet war, Agoto, einer seiner Schüler, ließ 1564 mit aromatischen Abkochungen waschen, Petronius mit Mischungen von Urin und Kampferwein. Ein neuer Weg wurde 1640 von Rauschin angegeben, der warme verflüssigte Pflaster vor dem Coitus lokal

angewandt wissen wollte. 1690 glaubte der Leipziger Professor Ettmüller in einer Mischung von Terpentin und Wein und Palmarius in einer Guajacabkochung mit Wein ein geeignetes Prophylaktikum gefunden zu haben. Desault, den man ein Vorgänger Metschnikoffs nennen kann, empfahl 1733 die Anwendung von Quecksilbersalben. Er ging hierbei von der Vorstellung aus, daß die Lues durch kleine »unsichtbare Würmer« hervorgerufen würde, die durch die therapeutische Anwendung des Quecksilbers vernichtet würden. Er glaubte weiter, daß die Wirkung selbst dann noch einträte, wenn die Erreger sich kurz nach der Infektion sich in der oberflächlichsten Schicht der Haut befänden. Er vertrat hiermit eine Ansicht die unserer heutigen in etwa entspricht. Mahon versuchte 1770 Alaunlösung einzuführen. Der Engländer Warren empfahl Ende des 18 Jahrhunderts Einfettung mit adstringierenden Salben nach dem Coitus, Waschung und Injektion mit alkalischen Lösungen. Ein Prophylaktikum aus destilliertem Wasser, Kalkwasser, Alkohol und Sublimat stellte 1772 Guilbert de Préval her, Peyrilbe 1774 ein solches aus verdünntem Amoniak. In Anlehnung an Warren ließen Hunter, Fordyce und Mederer schwache Lösungen von Laugen gebrauchen. Außerdem empfahl Hunter noch heißes Wasser und Sublimatlösung. Auch Malpert legt auf Sublimatlösung großen Wert. Coster stand 1829 auf dem Standpunkt, daß durch Chlor luetisches Virus zerstört werden müsse, und empfahl daher die Anwendung der chlorspaltenden Chemikalien wie z B. Chlorkalk. Daß diese Maßnahmen vor der Syphilisinfektion geschützt haben, will er an seinen Patienten beobachtet haben. Derartige

chemische Verbindungen brachte auch Ricord sein Interesse entgegen. Luna Calderon stellte 1812 ein neues Prophylaktikum her, dessen Zusammensetzung er nicht verriet und mit sich ins Grab nahm. An sich selbst machte er hiermit Versuche, die günstig ausgefallen sein sollen. Der Virus scheint aber nach der Beschreibung des Verlaufs der Erscheinungen an den Kontrollimpfstellen von einem Ulcus molle entnommen worden zu sein, weshalb der Versuch nichts für Syphilis beweist. Ein aus Alkohol, Kaliseife und Zitronenöl bestehendes Prophylaktikum hat Langlebert 1851 erfunden. Auch er machte einen Versuch an Menschen, bei denen es sich anscheinend auch nur um eine Uebertragung von Ulcus molle handelte, da schon am nächsten Tage die Kontrollstellen Reaktionserscheinungen zeigten, während die prophylaktisch behandelten Stellen reaktionslos blieben. Hansmann und Blokuszewsky haben zuerst 1885 das Princip der Crédé'schen Einträufelung einiger Tropfen 2% Höllensteinlösung als Prophylaktikum gegen Gonorrhoe angewendet. Später wurden die weniger reizenden und mit größerer Tiefenwirkung versehenen organischen Silbersalze, Protargol und Albargin, und jede der neu hinzukommenden Silberverbindungen in stärkerer Konzentration auch für prophylaktische Zwecke empfehlen. Große wies vor allem auf das Hydrargyrum oxycyanatum hin. (M.m W. 1905, 21 und 1906, 45); 1922 empfahl er in der medizinischen Wochenschrift, das Hg. oxycyanatum zur Prophylaxe gegen beide Geschlechtskrankheiten. (Lues und Go). Die Anwendung geschah durch Einträufelung einer Flüssigkeit oder Injektion von Salben

oder Einführung von Stäbchen. Mißerfolge wurden natürlich bei sämtlichen Mitteln gefunden, wobei es sich schwer entscheiden läßt, ob die Schuld mehr das Mittel oder die Art der Anwendung trifft. Das Verdienst, die ersten experimentellen Prophylaxeversuche gemacht zu haben, gebührt Metschnikoff und Roux, die bereits damals die auch heute z. T. noch angewandte 33% Kalomelsalbe in einer Grundlage von gleichen Teilen Lanolin und Vaselin empfahlen. Die Untersuchungen wurden ganz wesentlich dadurch gefördert, daß Schaudinn und Hoffmann 1905 den Erreger der Syphilis entdeckten, und erstreckten sich auf Affen, Schimpansen, Makaken, die mit frisch von Menschen stammendem Virus an den Augenbrauenbögen geimpft und z. T. später mit Kalomelsalbe eingerieben wurden. Zeitlich nahm man die Einreibung nach 10 Minuten, 1 Stunde, 1¾ Stunden und in einigen Versuchen auch nach 24 Stunden nach der Impfung vor. Siebert gewann ein ausgezeichnetes Impfungsmaterial dadurch, daß er bei kranken Affen Milz, Hoden und Knochenmark herausnahm und diese nach A Neissers Vorgang zu einem Brei verrieb. So interessant seine und andere Versuche auch sind, so würde ihre nähere Erörterung an dieser Stelle doch zu weit führen. Die Sublimatsalbe selbst wurde von Siebert und A. Neisser auf Grund ihrer ebenfalls an Affen gemachten Erfahrungen vorgezogen. Ueber Atoxyl und über die hiermit zu rein wissenschaftlichen Zwecken gemachten Untersuchungen haben 1907 Uhlenhuth und ferner E. Hoffmann Versuche an Affen und Kaninchen angestellt; v. Notthafft hat hierüber

berichtet. Die prophylaktischen Salvarsaninjektionen sind von verschiedener Seite vorgeschlagen worden und, obwohl viele gegen diese Verfahren Bedenken hatten, bedeutungsvoll. Ein orales Schutzmittel Stovarsol, dem das deutsche Spirozid entspricht, erprobte Levaditi experimentell an Menschen und Tieren. Von allen jemals empfohlenen Schutzmitteln ist das Condom wohl das Beste. Es ist allerdings nicht im Stande, die Nachbarschaft der männlichen Geschlechtsorgane gegen Lues und, wenn es platzt oder ungeschickt abgezogen wird, gegen Go. zu schützen. Manche auf diese Weise enstandene Infektionen hätten sich evtl. durch gründliches Waschen mit Seife und Sublimat noch vermeiden lassen. Ueberhaupt wird das Condom aus mancherlei Gründen von vielen verabscheut. Von den modernen Schutzmitteln sind einige wie »Viro« und »Samariter« in fabrikmäßiger Aufmachung hergestellt worden; sie enthalten neben Silberlösungen meist Hg. oder Chininsalben, die sowohl gegen Go. wie Lues und Schanker schützen sollen. Die Silberpräparate aber zeigen als unangenehme Begleiterscheinungen das Hinterlassen von Flecken in der Wäsche. Die von mir vorher erwähnten Schutzmittel, so gut sie sich bei zweckmäßiger Anwendung auch bewährt haben, besitzen noch den Mangel, daß sie nicht gegen alle Geschlechtskrankheiten, d. h. Lues, Go. und Ulcus molle wirksam sind. Ein allgemein brauchbares Schutzmittel muß neben der unbedingten Zuverlässigkeit auch unschädlich, haltbar nicht fleckend, billig und praktisch im Gebrauch sein.

Zu den günstigen Versuchsergebnissen an Affen mit der 33% Kalomelsalbe kommt noch der von

Metschnikoff unternommene Prophylaxeversuch am damaligen Student der Medizin Maisonneuve, der auch die Wirksamkeit der Kalomelsalbe als Schutzmittel gegen Lues und Ulcus molle bestätigt. Allerdings hatte man bei weiteren Versuchen trotz gewissenhafter Anwendung auch eine Anzahl von Fehlschlägen. Carle erwähnt vier persönliche Beobachtungen, wobei die Patienten Opfer des Vertrauens auf die Metschnikoff'sche Salbe wurden. Es besteht allerdings auch die Möglichkeit, daß der Kalomelgehalt innerhalb der Salbe nicht 33% entsprach, und man kann wohl sagen, daß die Kalomelsalbe gegen das Auftreten eines Primäraffektes bei Anwendung bis 15 Minuten nach und 25 Minuten vor dem Coitus nach Angaben vieler Autoren ziemlich sicher zu schützen scheint. So gelang es Worms zu zeigen, daß die 33% Kalomelsalbe bei schwacher Skarifikationsimpfung bei ihrer Anwendung zwei Stunden nach der Infektion im Stande ist zu schützen. Trotz der oben erwähnten Mißerfolge darf man daher wohl sagen, daß die Kalomelsalbe in 33% Konzentration ein brauchbares Schutzmittel gegen Syphilis und Ulcus molle ist, was auch die in der amerikanischen Armee gesammelten Erfahrungen bestätigten.

Die Erfahrung, die durch entsprechende Versuche gebührend gestützt wurde, hat gelehrt, daß das Sublimat, das schon bei der deutschen Marine und dem Heer länger benutzt wurde, auch als ziemlich gut wirksames Prophylaktikum gegen eine Syphilisinfektion anzuwenden ist. In 1 bis 2% Lösung bildet das Sublimat angewandt zur Abwaschung der äußeren Genitalien ein relativ gutes Schutzmittel, was auch von H. Ruge auf

Grund seiner Erfahrung in der deutschen Marine und von meinem Lehrer E. Hoffmann während seiner Tätigkeit als Militärarzt in Posen (1893/1897) bestätigt wird. Die nur bei wenigen Induviduen bestehende Ueberempfindlichkeit gegen das Sublimat kommt dabei kaum störend in Betracht, eher die Giftigkeit der Lösung, Dies veranlaßte Mandteufel und Zschucke neben Sublimatlanolin eine 0,4% Oxycyanatlanolin bei ihren Versuchen mit Recurrensspirochaeten anzuwenden, wobei sie zu ebenso guten Ergebnissen wie mit dem 3% Sublimat gelangten.

Als die Heilwirkung des Wismuts gegen Lues bekannt wurde, untersuchte man auch seine Wirksamkeit zu prophylaktischen Zwecken. Sacerac und Levaditi machten in dieser Hinsicht Versuche, in dem sie das Kalium- oder Natriumwismuttartrat und das in Wasser lösliche Wismutlaktat verwandten; auch hiermit hatten sie einige günstige Erfolge.

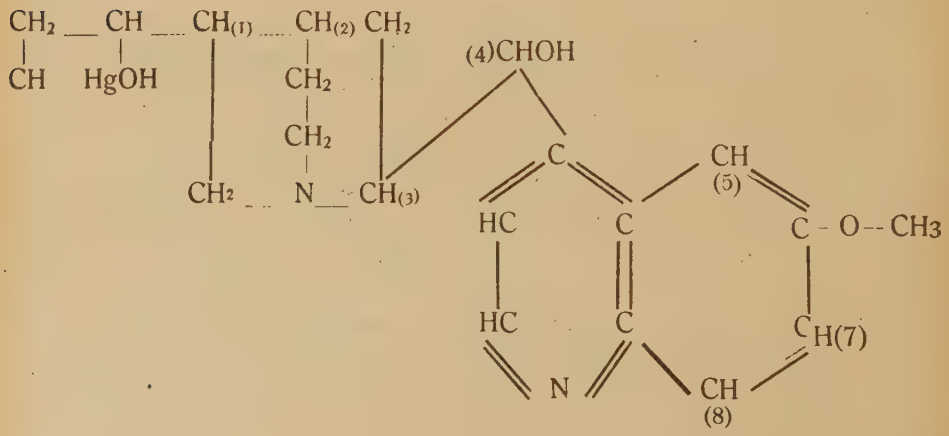
Häufig ist die Frage diskutiert worden, welche Salben- oder Lösungsgrundlage für ein Vorbeugungsmittel am geeignetesten ist. Man muß dabei bedenken, daß die geeignete Wahl einer solchen Grundlage auch die Haltbarkeit des Präparates besser garantiert. Das Protargol verliert z. B. schon nach 14 Tagen und das Albargin bereits nach fünf Tagen in wässeriger Lösung bedeutend an Wirksamkeit. Kolloidale Lösungen, in welcher Form man vielfach Silbereiweißpräparate herstellt, halten sich bekanntlich durchweg nicht lange. Fett oder einer fetthaltigen Grundlage steht man insofern skeptisch gegenüber, weil Vorbeugungsmittel, wenn sie sich darin auf-

lösen, ihre Wirksamkeit auf der Schleimhaut nicht voll entfalten können, da die keimtötende Kraft in der Masse leidet. Als recht gute Salbengrundlage eines Prophylaktikums sei das Glycerin erwähnt.

Betrachten wir den histologischen Aufbau der Harnröhrenschleimhaut, so enhält sie in ihren oberen Abschnitten neben den Litré'schen Drüsen noch die sogenannten Morgagnischen Lakunen und Krypten. Diese sind an Zahl und Größe individuell verschieden und bilden mehr oder weniger taschenförmige Vertiefungen in der Schleimhaut, die ihrerseits wieder zahlreiche kleinste Schleimdrüsen enthalten. Das Sekret der Letzteren dient dazu die Harnröhrenschleimhaut feucht und schlüpfrig zu halten. In die obere Wand der Harnröhre am hinteren Ende der Fossa navicularis 11 — 12 mm vor der äußeren Harnrohrmündung, mündet ein 6-10 mm langer einfacher oder doppelter Gang. Teilweise ist die Mündung von der Guérischen Falte bedeckt. Beim Beischlaf gelangen die Infektionserreger in diese Schleimhautbucht und die benachbarten Lakunen und befinden sich in einem Gemisch von Schleimdrüsensekret und Ejakulat. Werden nunmehr Vorbeugungsmittel post coitum angewandt, die wie beispielsweise Argentum nitricum oder Sublimat durch Eiweiß gefällt werden, so enstehen an den Eingängen der Drüsen und Lakunen Eiweißpfröpfe. Diese heben evtl. die Einwirkung des Mittels auf die tiefer gelegenen Infektionserreger auf. Besteht bei dem Prophylaktikum wie z. B. beim Höllenstein gleichzeitig die Neigung sich mit den Chloriden des Gewebes zu verbinden, so wird eine starke Hyperämie hervorgerufen, was für die nicht abgetöteten Go-

nokokken evtl. günstige Wachstums- und Vermehrungsbedingungen schafft. Bei der Anwendung von Quecksilbersalben zur Desinfktion der Schleimhaut der Harnröhre darf man diesen Umstand auch nicht außer Acht lassen, da wohl auch sie eine eiweißfällende Eigenschaft besitzen. Allerdings ist diese Frage aktueller bei der Therapie der Gonorrhoe unter der Quecksilbersalze oder bei verspäteter nachträglicher Anwendung eines Prophylaktikums. Handelt es sich doch hierbei um die Abtötung der in den Drüsen und in der Tiefe des Epithels oder innerhalb der Eiterkörperchen ruhenden Gonokokken, während es bei der prophylaktischen Anwendung vor oder kurz nach dem Coitus gilt, die frisch auf die Oberfläche deponierten Infektionserreger abzutöten.

Ein Prophylaktikum, das diesen Bedingungen besser gerecht wird, haben wir in dem Dublosan. Es geht zurück auf die Versuche von Schereschewsky, der bekanntlich auf Grund von Erfahrungen an Menschen und Tieren Chininsalben zur Vorbeugung aller venerischer Infektionen empfohlen und bewährt gefunden hat und ist ein Chininquecksilberbisulfat (C_{ι} OH_{26} O_4 N_2 Hg. H_2 SO_4 dessen Konstruktionsformel die folgende ist:



Chinolinkern

Von den Eigenschaften des Chininquecksilbersulfats sei kurz folgendes erwähnt: Es ist ein weißes geruchloses Pulver, das sich in Wasser mit fast neutraler Reaktion löst. Aus der wässerigen Lösung fällen Alkalien und gelbes Schwefelammon die Chininquecksilberbase aus. Das Quecksilber wird hierbei nicht abgespalten, da es complex gebunden ist. Gibt man zu einer wässerigen Lösung von Chininquecksilberbisulfat einige Tropfen Kaliumpermanganatlösung, so wird diese nicht entfärbt, ein Beweis, daß das Quecksilber an die Vinylgruppe unter Absättigung der Doppelbindung angelagert ist. Die halbprozentige wässerige Lösung von Chininquecksilberbisulfat wird durch physiologische Kochsalzlösung nicht gefällt, während mit Eiweißlösung Niederschläge entstehen, die wahrscheinlich Adsorbate von Chininquecksilberbisulfat an Eiweiß sind. »Mit 2,5 % des vorher beschriebenen Präparats ist fabrikmässig eine nichtfettende Salbe hergestellt worden, die ein wirksames Prophylaktikum gegen Spirochaeten, Gonokokken und gegen den Erreger der Ulcus molle gleichzeitig bieten soll. Die Bequemlichkeit der prophylaktischen Behandlung mit Dulosan beruht sowohl darauf, daß wir hier keine Flüssigkeit, wie z. B. Protargollösung oder die auch von E. Hoffmann empfohlene 5% Albarginlösung vor uns haben, sondern eine in geschlossener Tube befindliche nichtfettende Salbe, als auch darauf, daß das Präparat fast farb- und geruchlos ist und die Wäsche nicht beschmutzt. Das Quecksilbersalz ist in Dublosan in wässeriger Lösung enthalten und kann aus der Salbengrundlage jederzeit herausdiffundieren, worauf besonders v. Notthafft hinweist. Dadurch, daß das Quecksilber in

den organischen Molekülen so geborgen ist, daß es selbst gegen anorganische Reagenzien reaktionslos ist, erhält das Präparat eine längere Haltbarkeit. Denn da die organische Verbindung selbst recht beständig ist, ist ein Zerfall des chemischen Körpers zunächst ausgeschlossen. Ob die Wirksamkeit des Präparates mehr dem Quecksilber als dem Chinin zu verdanken ist, bleibt dahingestellt. Bekannt geworden ist das salzsaure Chinin als Luesschutzmittel durch die erwähnte Chininsalbe von Schereschewsky aus seinem »Duanti«-Besteck. Bereits vorher hatte Siebert das Chinin in den Kreis seiner Untersuchungen einbezogen. Erst bei einer 1% Chininlösung gelang es ihm, bei seiner Versuchsanordnung vier Affen vor der Infektion zu schützen. Er äußerte damals über dieses Ergebnis: »Das Chinin hat also wohl auch eine spirochätentötende Kraft; jedoch kommt dieselbe erst in höherer Konzentration zur Geltung, sodaß man das Chinin im Gegensatz zu Sublimat doch nicht als ein hervorragendes Desinfizienz gegen die Syphiliserreger bezeichnen kann. Die Versuchsanordnung von Schereschewsky und Hügel unterschied sich von der Siebert's insofern, daß er Versuch und Kontrolle an ein und demselben Versuchstier durchführte, um etwaige verschiedene Empfänglichkeit der Tiere auszuschalten. Er benutzte bei seinen Versuchen als Prophylaktikum eine 4% Lösung von Chinin. mur. und eine 40% Chininsalbe (Chinin. mur., 20,0 Lanolin anhydric. 20,0 Glycerin puriss. ad. 50,0) und erzielte hiermit sehr gute Erfolge. Spätere Versuche von Schereschewsky bei Metschnikoff in Paris dienten dazu, die Zeitspanne zu bestimmen, bis zu

welcher die Salbenapplikation noch imstande war, die vorausgegangene Infektion zu verhindern. Eine Salbenbehandlung bis zu 5 Stunden nach der Impfung ergab noch gute Resultate. Die Chininsalbenschutzwirkung in der menschlichen Praxis erpropte Schereschewsky im Kaiserlichen Findelhaus zu Moskau wo Verhältnisse gegeben waren, bei denen weckselseitige Infektionen von gesunden Ammen durch syphilitische Säuglinge und umgekehrt häufig vorkamen. Hierbei ergaben sich gute Erfolge, ebenso bei der Anwendung der Chininsalbe als Prophylaktikum in der russischen Armee, die er im Weltkriege betätigte. Diese Erfahrungen und die nach dem Kriege weiterhin gemachten Untersuchungen waren Grund zur Herstellung des »Duanti«-Bestecks. Im Gegen satz zu den günstigen Ergebnissen und Beobachtungen, die u. a. auch Ditthone und Neumark machten, bestehen die Resultate, die Worms bei der Prüfung der Duanti-Chininsalbe Schereschewsky's bei der experimentellen Kaninchensyphilis erhielt. 17mal versagte die Chininsalbe unter 21 Versuchen, bei denen man nicht nur den Nicholsstamm verwandte, sondern auch Pallidavirus des Reichsgesundheitsamtes und einen von Prof. Reiter überlassenen Pallidastamm. Ueber die Einzelheiten dieser Versuche hat Worms auf dem Dermatologentag in Dresden 1925 berichtet. Bei oberflächlicher Skarifikation der mit Syphilis infizierten Kaninchen gelang es Worms bei weiteren Versuchen günstige Schutzwirkung zu erzielen. Trotz dieser Ergebnisse bei schwacher Skarifikation scheint die Kalomelsalbe der Chininsalbe vorzuziehen zu sein, gewährleistet doch die Metschnikoff'sche Salbe selbst in Zeitabstän-

den von 15 Minuten nach der Infektion auch bei stärkerer Skarifikation ein sicheren Schutz.

Es ist selbstverständlich, daß man gewissenhafterweise in der Praxis nur solche Mittel empfehlen kann, die durch schwerste Belastungsproben im Tierversuch erprobt sind. So war es wohl ein glücklicher Griff, das Quecksilber und das Chinin im Dublosan zu kombinieren, um dadurch die Zahl der Fehlschläge zu vermindern.

Biologisch ist das Quecksilber dadurch gekennzeichnet, daß es eine kräftige entwicklungshemmende Wirkung auf bakterielle Infektionsrreger ausübt, und gleichzeitig hiermit stark abtötend auf Spirochäten verschiedener Art wirkt. Selbst wässerige Lösung von Chininquecksilberbisulfat im Verhältnis 1 : 100 000 hat im Reagenzglasversuch gezeigt, daß durch diese geringe Konzentration Gonokokken in dichtester Aufschwemmung in 24 Stunden völlig sterilisiert wurden. Hiermit wird also zum mindesten die Wirkung der in der Gonorrhoetherapie angewandten organischen Quecksilberverbindungen erreicht, ja sogar noch übertroffen.

Zum Vergleich mag hier eine Tabelle wiedergegeben werden, die Siebert in der Zeitschrift der Hygiene 1910 Bd. 65. S. 305 veröffentlicht, die die zeitliche Wirksamkeit einzelner Präparate in ihren verschiedenen Konzentrationen auf die Abtötung der Gonorrhoe veranschaulicht

5 Min.	10 Min.	15 Min.	durch:
	bei Konzentration von:		
1000	2000	4000	Silbernitrat
2000	6000	6000	Ichthargan
2000	6000	10000	Itrol u. Aktol
200	700	700	Argonin
700	700	1000	Protargol
700	1000	2000	Nargol u. Largin
1000	2000	4000	Nowargan
200	500	500	Argyrol
1000	2000	2000	Argentamin
700	1000	1000	Albargin.

Die gonokokkenabtötende Wirkung des Chininquecksilbers in serumhaltigen Flüssigkeiten entspricht auch derjenigen anderer organischer Quecksilberpräparate, was wir nicht als Wirkung des Gesamtmoleküls, sondern z. T. als Chininwirkung, z. T. als Quecksilberwirkung aufzufassen haben. Denn quecksilberfreie Chininverbindungen sind auch imstande, wenn auch sehr viel langsamer, hemmend auf die Gonokokken einzuwirken.

Es ist durch bakteriologische Versuche erwiesen, daß das Chininquecksilber in einfacher Fleischbrühe mit oder ohne Serumzusatz bei Verdünnung von 1 : 50 000 bis 1 : 100 000 auch auf andere Eitererreger wie Streptokokken, Staphylokokken und Pneumokokken entwicklungshemmend oder abtötend einwirkt. Die allgemeine Giftwirkung des Präparates entspricht derjenigen anderer organischer Quecksilberverbindungen, die zur Infektionstherapie bei Menschen Verwendung finden, z. B. Novasurol. Von den weißen Mäusen werden 4 mg Chinin-

quecksilber auf 20 g ihres Körpergewichts nicht mehr regelmäßig vertragen. Von 7 Mäusen starben 4 im Laboratoriumsversuch innerhalb 24 Stunden; 3 mg Chininquecksiber wird vertragen. Intravenös wird auf 20 g Maus 1,0 g einer Verdünnung von 1 : 2500 stets symptomlos überstanden, während 1,0 einer Verdünnug 1 : 1000 in wenigen Minuten bei intravenöser Injektion tötlich wirkt.

Die bakterizide Wirkung des Chininquecksibers besonders auf Gonokokken ist stärker und vor allen Dingen rascher, als diejenige hierher gehöriger Vergleichspräparate. In einer Fleischbrühe mit 50% Serum wurden in Laboratoriumsversuchen durch Zusatz von gleichen Mengen Chininquecksilberlösungen in physiologischer Kochsalzlösung die Gonokokken rascher und intensiver gehemmt oder abgetötet, als durch Zusatz von Chinin und Optochin.

Um die Wirksamkeit des Dublosans zu erproben, wurden auf Veranlassung von Herrn Prof. E. Hoffmann Tierversuche und Versuche an Menschen vorgenommen. Bei den Tierversuchen wurde so verfahren, daß zunächst ein Auge der Versuchstiere unempfindlich gemacht wurde, danach wurde im ersten Versuch drei Tieren unter möglichster Innehaltung aseptischer Kautelen, ein Teil des vorderen Kammerwassers entnommen und ungef. 0,5 ccm einer auf Ascites-agar gezüchteten Gonokokkenreinkultur - Aufschwemmung injiziert. Bei drei anderen Versuchstieren wurde ebenfalls nach Entnahme eines Teiles des vorderen Kammerwassers eine ebensolche Menge Gonokokken und Dublosan injiziert, nachdem vorher das Instrumentarium erneuert wurde.

Nach einer Stunde wurde bei allen sechs Tieren die Injektionsflüssigkeit aus dem Augeninnern entnommen und auf Nährböden überimpft. Zur Kontrolle wurde die zur Impfung angewandte Gonokokkenaufschwemmung und die aus Dublosan und Gonokokken hergestellte Lösung ebenfalls auf Nährboden gebracht.

Durch zeitweises Versagen des Brutschrankes war der erste Versuch nicht zu verwerten. Die lokale Reaktion zeigte nach fünf Tagen bei den ersten drei Versuchstieren eine diffuse Eiterung des ganzen Auges und des Auginnern, und bei den drei letzten Versuchstieren war das Auge bis auf eine zentrale Trübung frei. Mikroskopisch waren in dem Eiter Streptokokken nachweisbar, die m.E. durch ihre Virulenz das Wachstum der Gonokokken überwuchert hatten.

Der zweite Versuch sollte etwa eine Wiederholung des ersten sein. Die Versuchsanordnung war die gleiche. Die Injektionsflüssigkeiten wurden nach einer Stunde entnommen, und auf Nährböden überimpft und in den Brutschrank gebracht. Hieraus ergab die mikroskopische Untersuchung nach Angehen der Nährböden, folgende Resultate:

Go. - behandelte Tiere:		Go.+Doblosan-behandelte:	
1. Schrägagar	+	4. Schrägagar	⊖
2. „	+	5. „	⊖
3. „	+	6. „	⊖
Kontrolle	+	Kontrolle	⊖

Die lokale Reaktion zeigte nach 5 Tagen bei den mit Gonorrhoe behandelten Tieren eine diffusse Eiterung des ganzen Auges, bei den mit Go. und Dublosan behandelten Tieren war das Auge bis auf eine zentrale Trübung reaktionslos.

Der dritte Versuch sollte den vorigen mit seinem Resultat kontrollieren und wurde in der gleichen Weise unternommen. Das Resultat war in allen Teilen das Gleiche.

Beim vierten Versuch erfolgte nach gleicher Versuchsanordnung die Entnahme der Injektionsflüssigkeit erst nach 2 Stunden. Das Resultat war folgendes:

Go. = behandelte Tiere:		Go. + Dublosan-behandelte:	
1. Schrägagar	+	4. Schrägagar	⌀
2. „	+	5. „	⌀
3. „	+	6. „	⌀
Kontrolle	+	Kontrolle	⌀

Die lokale Reaktion der Augen war die gleiche wie in den vorhergehenden Versuchen.

Beim fünften Versuch, der wiederum unte denselben Bedingungen erfolgte, wurde die Injektionsflüssigkeit nach 1¼ Stunde entnommen und auf Nährböden überimpft. Nachdem die Nährböden der ersten drei Versuchstiere im Schrank angegangen waren, ergab die mikroskopische Untersuchung folgendes Bild:

Go. — behandelte Tiere:		Go. + Dublosan = behandelte:	
1. Schrägagar	+	4. Schrägagar	⌀
2. „	+	5. „	⌀
3. „	+	6. „	⌀
Kontrolle	+	Kontrolle	⌀

Die lokale Reaktion war ebenfalls die gleiche.

Die fast tägliche Untersuchung nach monatelanger Beobachtung zeigte bei den mit Go. + Dublosan behandelten Augen bis auf eine geringe Trübung keine Reaktion, während die mit Go. allein behandelten Augen

auch im weiteren Verlauf durchschnittlich starke Eiterungen zeigten, die allerdings bei den meisten nach einigen Monaten abgeklungen waren und nur eine diffuse Trübung der Cornea hinterließen.

Die günstigen Resultate der Tierversuche gaben mir die nötige Sicherheit, einen Versuch mit Dublosan an einem Menschen zu wagen, der auch schon vorher verschiedentlich die Zuverlässigkeit des Dublosan an sich ausprobiert haben wollte. Dieser Student war z. B. nach seiner Angabe von einer Infektion nach Anwendung des Dublosans frei geblieben, während sein Freund, ohne Dublosan zu gebrauchen, sich bei demselben Mädchen mit Gonorrhoe infiziert hatte. Bestärkt durch diese Erfahrung stellte er sich mir für einen Schutzversuch mit Dublosan zur Verfügung. Unter Aufsicht von Prof. Hoffmann wurde nun folgender Versuch unternommen: Von einer Gonokokkenkultur, die sowohl mikro- wie auch makroskopisch ganz charakteristisch war und eben aus dem Brutschrank kam, wurde mittels einer Platinöse auf die Harnröhre eine Oese voll gebracht, nachdem fünf Minuten vorher diese und die Glans mit Dublosan eingerieben worden waren. Nach vier Minuten mußte die Versuchsperson Urin lassen und nach fünf Minuten wurde mit Dublosan nachbehandelt. Ich hoffte auf diese Weise den natürlichen Verhältnissen einigermaßen gerecht geworden zu sein.

Die täglichen genauen mikroskopischen Untersuchungen des Abstrichs und des Urins ergaben folgendes:

1. Tag: Ek. ⏀ Ep. + Go. ⏀ Ba. + U. 1. u. 2. klar
2. „ Ek. ⏀ Ep. + Go. ⏀ Ba. ⏀ U. 1. u. 2. „
3. „ Ek. ⏀ Ep. + Go. ⏀ Ba. ⏀ U. 1. u. 2. „
4. „ Ek. ⏀ Ep. + Go. ⏀ Ba. + + U. 1. u. 2. „
5. „ Ek. ⏀ Ep. + Go. ⏀ Ba. + U. 1. u. 2. „

Auch weitere zweimal tägliche Untersuchungen zeigten stets einen negativen Gonokokkenbefund.

Weitere Versuche am Menschen konnte ich nicht anstellen.

Die Erprobuvg des Dublosans auf seine Wirksamkeit gegen Syphilis in Tierversuchen ist von vielen Autoren unternommen worden. Auf Einzelheiten genauer einzugehen, würde im Rahmen meiner Arbeit zu weit führen. Hervorheben will ich nur die von Herrn Prof. Emil Zurhelle in letzter Zeit gemachten umfangreichen Tierversuche zur Feststellung mehrerer chemischer Verbindungen auf ihre Schutzwirkung gegenüber Spirochäten (Nicolstamm), in denen Dublosan auch einen besonderen Platz einnahm. Die Versuche zeigten bei tiefer Skarifikation nicht gerade ein günstiges Ergebnis, aber auch Z. sagt, daß man auf Grund diseer Versager in Tierversuchen ein Prophylaktikum nicht als unwirksam ablehnen darf; auch andere Autoren beurteilen den ungünstigen Ausgang ihrer Tierversuche ähnlich.

Hier mögen noch einige Versuche Erwähnung finden, die Herr Prof. v. Notthafft an 25 besonders herausgesuchten Personen vornahm. (v. Notthaft, Beiträge zur persönlichen Verhütung der Geschlechtskrankheiten). Von diesen Männern infizierten sich zwei mit Go., einer mit Syphilis. Sie holten sich ihre Krankheit aber, als sie das Mittel einmal nicht bei sich hatten und sie es sich in der Apotheke

nicht beschaffen konnten. Solange sie das Mittel benutzt hatten, waren sie von einer Infektion verschont geblieben. Von einem weiteren Fall wird berichtet, wonach ein sogenannter »Tripperonkel«, d. h. ein häufig und leicht mit Go. infizierter Lebemann, sich nicht mehr infizierte, als er das Dublosan gebrauchte. Hingegen bekam er sofort wieder Gonorrhoe, als er es einmal anzuwenden vergaß. Der Syphilitiker hatte erst nach zwei Stunden Dublosan angewandt, worauf v. Notthafft die Infektion zurückführte. Von den übrigen 22 Versuchspersonen, die ordnungsgemäß Dublosan gebrauchten, hat sich niemand infiziert. Ebenso berichten andere erfahrene Aerzte von keinem einzigen Versager, obwohl manche bis zu 100 Versuchspersonen beobachtet hatten. Auch weitere interessante Fälle erwähnt v. Notthafft, wo einer der beiden Partner mit Go., Syphilis oder Schanker behaftet war, während der andere sich bei Verwendung von Dublosan nicht infizierte. (Dermatologische Wochenschr. 1626 Nr. 21). Auf Grund dieser Erfahrungen spricht er sich im allgemeinen sehr lobend über Dublosan aus.

Der günstige Verlauf der biologischen Versuche mit älteren und frischen Präparaten des Reichsgesundheitsamtes der Stadt Berlin, sowie die Ergebnissen der Beobachtungen der zahlreichen Rettungsstellen, die unter Leitung des Herrn San. Rat. Dr. Frank gemacht wurden (das Berliner öffentliche Rettungswesen, seine Entwicklung und seine jetzige Gestalt), haben dazu geführt, daß in den Bedürfnisanstalten sowie an anderen Stellen, wie Bahnhöfen, Restaurants, Cafés Dublosanautomaten in Betrieb gestellt wurden.

Nehmen wir zu diesen günstigen Versuchsergebnissen, die Erfahrungen hinzu, die das Reichswehrministerium, die Heeres-Sanitätsinspektion, die Schutzpolizei, die Reichsmarine, Schiffahrtsgesellschaften, Schiffs- und Fachärzte in ihrer Praxis gemacht haben, so darf man wohl die Wirksamkeit des Dublosans als Prophylaktikum als ausreichend ansehen und seine Verwendung bei jedem außerehelichen Geschlechtsverkehr als gerechtfertigt und nützlich ansprechen, um der Ausbreitung der venerischen Krankheiten mit Erfolg entgegenzuarbeiten.

Zum Schluß meiner Arbeit will ich nicht versäumen meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Erich Hoffmann für die gütige Ueberlassung des Themas und seine weitgehende Unterstützung ergebenst zu danken. Ebenso schulde ich Herrn Prof. Dr. Zurhelle für seine freundliche Hilfe insbesondere bei den Experimenten meinen herzlichsten Dank.

LITERATUR.

P. Manteufel. Persönliche Prophylaxe der Syphilis Düsseldorf und Worms-Berlin (Handbuch der Haut und Geschlechtskrankheiten XVIII Syphilis Therapie)

Die experimeutellen Grundlagen der persönlichen Syphilisprophylaxe (Prüfungsmethoden) Med. Klinik Jg. 19 Nr. 40.

Dr. Worms. Die experimentellen und praktischen Grundlagen der persönlichen Syphilisprophylaxe. Zentralbl. für Haut und Geschlechtskrankheiten Bd. 9 1923

Worms W. Prophylaxe Weitere Untersuchungen Lues-Prophylaxe auf Grund von Versuchen mit experimenteller Kaninchensyphilis. Zentralb. für Haut und Geschlechtskrankheiten Bd. 18. 1926.

Aus der bakteriologischen Abteilung des Reichsgesundheitsamts. Experimentelle Vergleichsprüfung von Schutzmittel gegen Geschlechtskrankheiten. (Dtsch. med. Wochenschr. 1921, 47 Jg.

Dr. J. Schereschewsky. Syphilisprophylaxe mit der Chininsalbe z. T. aus Institut-Pasteur in Paris (Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 39)

J. Schumacher. Die antivenerische Prophylaktika, ihr Wert, ihre Wirkung (Dtsch. med. Woch. 1921.

Paul Mulzer-Hambg. Experimentelle Syphilis. Handbuch d. Haut u. Geschlechtskrankheiten Jg. XX.

Dr. F. Ditthorn und Dr. E. Neumark Prüfung von Schutzmitteln gegen Geschlechtskrankheiten (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 100.

Weitere Ergebnisse der experimentellen Vergleichsprüfung von Mitteln zum Selbstschutz gegen Geschlechtskrankheiten Manteufel. Hyg. Rundschau Bd. 31|32 Jg. 21|22.

Schutzmittel gegen Geschlechtskrankheitene, das Gebot der Stunde (Münch. med. Wochr. 1922 Nr. 47.

Schutzmittel gegen Geschlechtskrankheiten. Nachtrag zu der in Nr. 21 vorigen Jahrganges dieser Wochenschrift erschienenen Arbeit.

Schutzmittel gegen Geschlechtskrankheiten. Münch. med. Woch. 1922 Nr. 47.

Notthafft Beitrag zur persönlichen Verhütung der Geschlechtskrankheiten, Dermatol. Woch. 1926, Nr. 82.

Dr. M. Kärcher, Spezialarzt für innere u. Hautleiden, Beitrag zur Prophylaxe der Geschlechtskrankheiten. »der Landarzt« Nr. 6 1925.

Prof. D. Blaschko. Hygiene der Geschlechtskrankheiten bearbeitet in Berlin-Weyl's Handbuch der Hygiene Bd. 8.

Prof. Dr. Zurhelle. Experimentelle Untersuchungen über Prophy-

laxe gegen Syphilis. Dtsch. med. Woch. Nr. 43.
E. Hoffmann: Die Beh. d. Haut und Geschlechtskrankheiten 5. Aufl. 1930.

LEBENSLAUF.

Ich, H. A. K. Esfandiari wurde am 14. 1. 1904 in Téhéran als Sohn des persischen Ministers, Excellenz H. M. H. K. Esfandiari (Mohtachem Saltaneh) und seiner Ehefrau geb. N. H. K. Noury geboren. Vom 6. bis 17. Lebensjahr besuchte ich die französische Schule, Collège Saint-Louis, in Téhéran und machte dort im Jahre 1920 mein Abitur. Am 31. Okt. 1925 machte ich in Berlin eine Ergänzungsprüfung.— Meine medizinischen Studien machte ich in Marburg und Bonn. Im Juli 1930 bestand ich in Bonn der medizinische Staatsexamen.